



TITLE:

限局性及び局所進行前立腺癌におけるホルモン単独療法の将来展望

AUTHOR(S):

赤座, 英之; 平尾, 佳彦; Labrie, Fernand; Soloway, Mark S.

CITATION:

赤座, 英之 ...[et al]. 限局性及び局所進行前立腺癌におけるホルモン単独療法の将来展望. 泌尿器科紀要 2003, 49(12): 771-777

ISSUE DATE:

2003-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115090>

RIGHT:

限局性および局所進行前立腺癌における ホルモン単独療法の将来展望

筑波大学臨床医学系泌尿器科（主任：赤座英之）

赤 座 英 之

奈良県立医科大学泌尿器科（主任：平尾佳彦）

平 尾 佳 彦

Laboratory of Molecular Endocrinology and Oncology, Laval University

Medical Center (CHUL), Laval University, Québec, G1V 4G2, Canada

Fernand Labrie

Department of Urology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, USA

Mark S. Soloway

FUTURE PROSPECTS FOR PRIMARY HORMONE THERAPY IN LOCALIZED AND LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

Hideyuki AKAZA

From the Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Yoshihiko HIRAO

From the Department of Urology, Nara Medical University

Fernand LABRIE

From the Laboratory of Molecular Endocrinology and Oncology, Laval University

Medical Center (CHUL), Laval University, Québec, G1V 4G2, Canada

Mark S. SOLOWAY

From the Department of Urology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, USA

The authors consider current and future prospects for primary hormone therapy in localized and locally advanced prostate cancer by comparing this form of treatment (hormone monotherapy) with neoadjuvant radiation therapy and radical prostatectomy. Neoadjuvant hormone therapy prior to radiation therapy has been proven effective in recent years, and currently the United States is showing a year-by-year increase in the use of androgen blocking agents during the early stage of prostate cancer.

A survey of recent research findings, clearly showed that, for patients with localized prostate cancer, there is no significant difference in survival rate between hormone monotherapy and radical prostatectomy. In the future we can expect to see an increase in available treatment options for localized and locally advanced prostate cancer, with the optimal therapy for each individual patient to be selected by the attending physician in discussion with the patient.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 771-777, 2003)

Key words : Hormone therapy, Neoadjuvant therapy, Androgen blockade, Radical prostatectomy, Organ confined

1. 限局性前立腺癌に対するネオアジュバント/ アジュバントホルモン療法の役割（分担：平尾）

1) ネオアジュバントホルモン療法の効果

一般に、被膜浸潤やリンパ節転移などの局所進行が疑われる前立腺癌に対しては、ネオアジュバント療法（neoadjuvant therapy, NAT）を行い、癌を手術前に downstaging させることが必要である。また術後

に残存病巣のリスクが高い症例では、治癒または再発遅延を目的として術後のアジュバント療法を行う必要がある。

われわれは、1995年から6年間に根治的前立腺全摘除術を施行した133例について、NAT 群57例と対照群76例の病理学的所見を retrospective に比較した。その結果、精嚢浸潤、血管浸潤の頻度は有意差はみられなかったが、被膜浸潤、断端陽性（positive surgi-

cal margins, PSM), リンパ節転移陽性の頻度は NAT 群に有意に少なかった. 術前の前立腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) は NAT 群が平均 76.2 ng/ml と対照群の平均 22.7 ng/ml に比較して有意に高値 ($p=0.012$) であったが, NAT 群のうち14例 (25%) は, 摘出前立腺に癌細胞が認められず, 病理組織学的治療効果判定分類 grade 3 と判定された. その14例中6例 (42%) は NAT を6カ月以上の長期投与例であり, grade 3 のえられる因子について多変量解析を行ったところ, 投与期間のみが有意に寄与していく結果であった ($p=0.004$).

以上により, 病理学的所見からみると NAT は長期間施行する必要があることが明らかになった.

2) ネオアジュバント療法に関する多施設臨床試験結果

1993~2000年に, 日本において「前立腺癌の術前抗男性ホルモン療法に関する無作為試験」が行われた¹⁾ 酢酸リュープロレリンと酢酸クロルマジノンの12週間併用投与というプロトコルのもとで NAT を受けた群 (NAT 群) と, NAT を受けずにただちに手術を行った群 (非 NAT 群) を比較し, NAT の有用性を評価したものである. 両群の患者にはいずれも術後最低2年間の酢酸リュープロレリン投与を行い, 経過を観察した. NAT 群90例と対照の非 NAT 群86例の患者背景については, 平均年齢は NAT 群が若かったが, 臨床 stage, 組織学的分化度, 診断時 PSA 値などは両群間に差を認めなかった.

組織学的改善度は, pT0 に到達した症例数 (NAT 群13例, 対照群2例) をはじめとして対照群に比して NAT 群で有意に高く ($p=0.0051$), 臨床 stage 別には B2 と C の患者群で NAT による有意な down-staging 効果 (それぞれ $p=0.0102$, $p=0.0066$) が認められた (Table 1). 局所進行のみられなかった臓器限局性 (organ confined, OC) 例は NAT 群20例 (22%), 対照群9例 (10%) で NAT 群に高かった.

PSA 非再燃および疾患特異的5年生存率についてみると, NAT の有無により有意差はなかったが, 手術の病理診断で OC であった群は OC でなかった群と比較して, 臨床的および PSA 非再燃において有意に良好であった. OC でなかった群について NAT 施行の有無別に検討した結果, 有意の差はないものの NAT 施行群の疾患特異的5年生存率は92%で, 非 NAT 施行群の88%より高い結果であった.

3) ホルモン単独療法の成績

同じ時期に, 限局性あるいは局所進行前立腺癌症例に対して種々の理由で根治的前立腺全摘除術が行われずホルモン単独療法のみで対処する試験も同時に行われた. 酢酸リュープロレリン単独療法群と, それに酢酸クロルマジノンを併用した群の臨床効果を比較する試験で, 限局性前立腺癌患者151例を対象としている. 前述の根治的前立腺全摘除術を施した患者に比べて平均年齢ならびに診断時 PSA 値は高く, 臨床 stage もより進行した例が多いが, 5年間の疾患特異的生存率は89%と, 優れた成績であった²⁾ これら2つの臨床試験においては, ホルモン単独療法による生存率と根治的前立腺全摘除術後における生存率は, 日本人男性生命統計表のそれぞれ76歳および67歳の生存曲線とほぼ同等で, 限局性前立腺癌患者は適切な治療を受けることにより生存率に低下がみられないことが明らかにされた (Fig. 1).

期待余命は欧米よりも日本のほうが一般に長く, 65歳で17年, 75歳で10年とされており, 治療の決定に重要な因子となりうる. 年齢構成に約10年の隔たりがあるものの, ホルモン単独療法と根治的前立腺全摘除術後の生存期間がそれぞれの年代の健常人の期待余命とほぼ同等であるというのは重要なエビデンスであり, さまざまな理由により根治的前立腺全摘除術が選択されない例には, ホルモン単独療法という治療の選択肢が増えるものと考えられる.

Table 1. Clinical stage and pathological stage

		pT0	pT2a NO	pT2b NO	pT3 NO	pN+	NE	
A2	Neo+	5	1	1	2			有意差なし
	Neo-	2	5	3	1	1		
B1	Neo+	5	2	3	10	3	1	有意差なし
	Neo-		2	4	12	1	1	
B2	Neo+	1	3	10	18	4		$p=0.0102$
	Neo-		1	4	16	10		
C	Neo+	2	1		13	5		$p=0.0066$
	Neo-				9	14		
計	Neo+	13	7	14	43	12	1	$p=0.0051$
	Neo-	2	8	11	38	26	1	

Neo+: ネオアジュバントあり, Neo-: ネオアジュバントなし, NO: 区域リンパ節転移なし, NE: 評価不能.

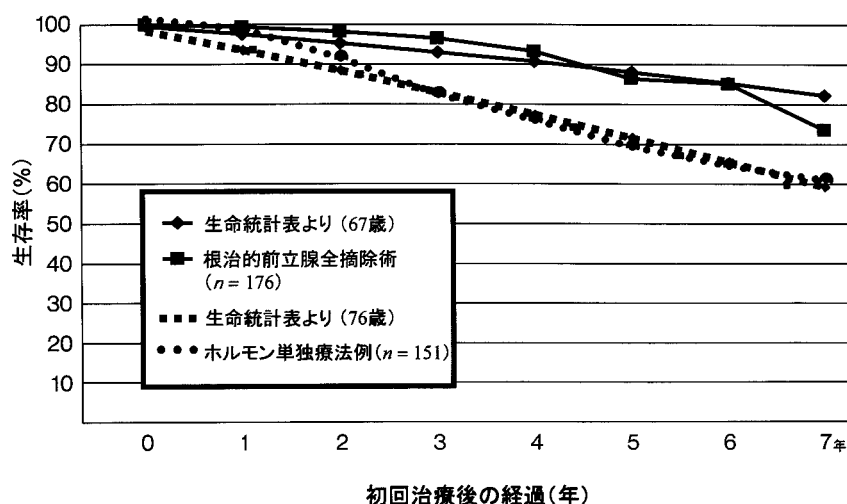


Fig. 1. Overall survival: life table versus total prostatectomy or no total prostatectomy.

討 議

Labrie : 根治的前立腺全摘除術は前立腺を完全に除去しますが, ホルモン単独療法の場合には治療終了後さらに長期間フォローすることが重要です。

平尾 : 自験例はまだ平均15カ月間のフォローですが, 現時点では PSA 再燃のない生存例が NAT 群に多いことは明らかです。Labrie 先生の報告でも, NAT を行った患者の25%では摘出検体に癌細胞が認められなかったとされていますが, これはわれわれの臨床試験に近似しています。摘出検体の検査法についてですが, われわれの試験では検体 3 mm ごとに採取したサンプルについて病理学者が判定しています。Labrie 先生は, 癌 viable 細胞が存在しない grade 3 の病理学的変化についてどのように考えていらっしゃいますか?

Labrie : 病理学者が癌細胞あるいは癌 viable 細胞が存在しないことを確認した場合は, 信頼することができますと考えています。私が強調したいのは, 1年間 NAT を行って癌細胞が消失しても, 治療を中止すると多くの場合, 癌細胞が再発する点です。したがって, ホルモン療法はできるだけ長期間継続すべきであり, 数カ月では短すぎます。私の試験成績は平尾先生の成績に近似していますが, 私は, これは長期的効果とはみなしていません。また, 限局性前立腺癌は区域リンパ節, 前立腺周囲の局所進行例を含めてほぼ100%ホルモン療法に反応しますが, 骨に転移した癌細胞はホルモン療法抵抗性であると考えています。

2. 限局性前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法 (分担: Labrie)

1) アンドロゲン遮断療法の考え方

米国における前立腺癌死亡例数は1994年をピーク(34,902例)にその死亡率とともに低下を続けている

が, 米国癌学会 (American Cancer Society, ACS) は2003年の死亡例は約28,900例, 死亡率も17.2%に低下すると推定している³⁾。このおもな原因は, アンドロゲン遮断療法の改善によるものと推測される。

われわれが23年前, 前立腺癌患者に酢酸リユープロライドを投与した最初の症例では, 精巣摘除術を施したさいに匹敵するレベルへと血清テストステロン (TS) 値が激減した⁴⁾。多くの患者にとって心理的に受け入れがたい精巣摘除術に替わる治療法の誕生であった。ただし, 血中の副腎アンドロゲンやアンドロステンジオンが前立腺の基底細胞や上皮細胞に取り込まれると, 人体内の多くの組織に発現する 17β -HSD (17β -hydroxy dehydrogenase) により脱水素され, TS またはジヒドロテストステロン (DHT) の組織内濃度が上昇し癌細胞に作用する。これらのアンドロゲンはその後, 排泄型であるグルクロニドとなり組織内に存在する。したがって前立腺癌のホルモン療法では, 血漿 TS 値測定のみでその効果を評価することは難しく, 傍分泌を含めた細胞組織内分泌の立場から, 組織内グルクロニド抱合体の定量が必要である。ちなみに, 精巣摘除術では血漿 TS 値が以前の約5%に低下するが, 組織内グルクロニドの低下は約50%である。アンドロゲンの90~95%は精巣由来であるとする古い概念に固執しないことが重要である。

2) アンドロゲン遮断療法の最適化

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) では, その trial の1つとして, Bolla らによる局所進行前立腺癌に対し放射線療法にアンドロゲン遮断療法を併用した群と非併用群との効果を比較した研究がある⁵⁾。その結果は, 無病生存率は85%対48%と併用群が有意に高く ($p < 0.001$), 前立腺癌による死亡例は6対26例であり, 併用群が顕著に低かった。これは, アンドロゲン遮断療

法を早期に行った群と、行わなかった群の差と考えられる。

そのほか、早期のアンドロゲン遮断療法が効果をもたらしたとみられる研究に、Lawton らのアンドロゲン遮断療法に放射線療法を併用した群と放射線療法単独群とを比較した研究 (RTOG85-31)⁶⁾ や、Granfors らの研究 (UMEA trial)⁷⁾ などがある。

そうしたなかでも、Mayo Clinic の Messing らの区域リンパ節転移がみられた患者を対象とした研究が興味深い。術後ただちにアンドロゲン遮断療法を開始したグループでは前立腺癌による死亡は3例であったが、治療の遅れたグループでは16例であった。早期のアンドロゲン遮断療法により、死亡率が81%低下したことを報告している⁸⁾

われわれも1999年に Québec スクリーニングスタディとして、アンドロゲン遮断療法には、迅速な開始と長期の継続が必須であることを発表している⁹⁾

従来、アンドロゲン遮断療法実施中は癌細胞の分化が抑制されているため放射線療法の併用は無意味とされたが、いくつかの無作為化試験では放射線療法併用の意義が証明されており、有用とされるすべての療法を同時に始めることに意義があると考えざるをえない。

See らが2002年に発表した研究では、根治的前立腺全摘除術や放射線療法もしくは観察療法の患者に対して、ビカルタミド (150 mg/日) をただちに投与した群においては前立腺癌の再発を42%に抑えた¹⁰⁾。このようにビカルタミドの 50 mg 投与だけでも精巣摘除術のレベルまでアンドロゲンを遮断可能であるが、LHRH アゴニストと抗アンドロゲン薬を併用する CAB (combined androgen blockade) による効果に比べると最善の療法であるとは言いがたい。われわれは LHRH アゴニスト単独療法と CAB とを比較する

研究を現在行っているが、そうした研究がもっとなされてもいいはずである。

われわれは細胞組織内分泌の見地から、標的組織またはその近傍で産生されるアンドロゲンに対処するためフルタミドなどの抗アンドロゲン薬を併用する CAB を推奨している。われわれは2002年に Urology で発表したのだが、前立腺癌のコントロールもしくは治療のために長期間 CAB を行い観察した。この研究は18~20年前に始められたものだが、当時はアンドロゲン遮断療法においてなにが必要なのかかわかっていなかった。Fig. 2 はアンドロゲン遮断療法をどの程度長期に行うべきなのかを示唆する重要なデータである。アンドロゲン遮断療法の継続期間と PSA 再燃に関するわれわれの調査によると、アンドロゲン遮断療法を1年で中止した例では全例に再燃がみられたが、12年継続した例での再燃は10%以下であった¹¹⁾

このデータは40%の治癒をえるには、治療を少なくとも6年間は継続して行うべきだということを示唆している。12年間の治療後、アンドロゲン遮断療法を中止しても PSA の上昇値は微々たるものであり、90%のケースで病気は治癒していた。

一部では間欠的アンドロゲン遮断療法が行われているが、さほど効果が上がらない例が多く推奨できない。アンドロゲン遮断療法は続けるべきであり数年では中止すべきではない。

アンドロゲン遮断療法は前立腺癌細胞増殖抑制性であるが、同時に細胞毒性効果を示し、長期的治療により限局性前立腺癌を治癒させることも可能である。限局性前立腺癌でアンドロゲン遮断療法抵抗性が出現することはきわめて稀である。

以上のように、前立腺癌治療においては、さまざまな療法の組み合わせが検討され優れた成績がえられている。1940年代には精巣摘除術とエストロゲン投与が

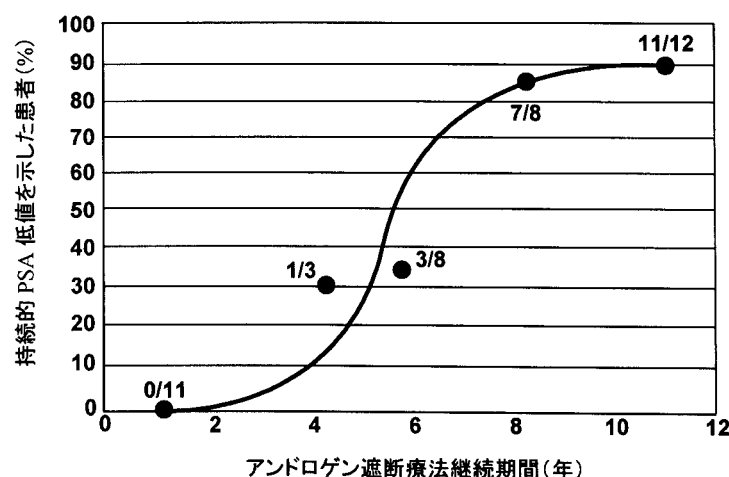


Fig. 2. Effect of duration of continuous CAB on the % of patients with PSA remaining under control for a minimum of 5 years following cessation of CAB.

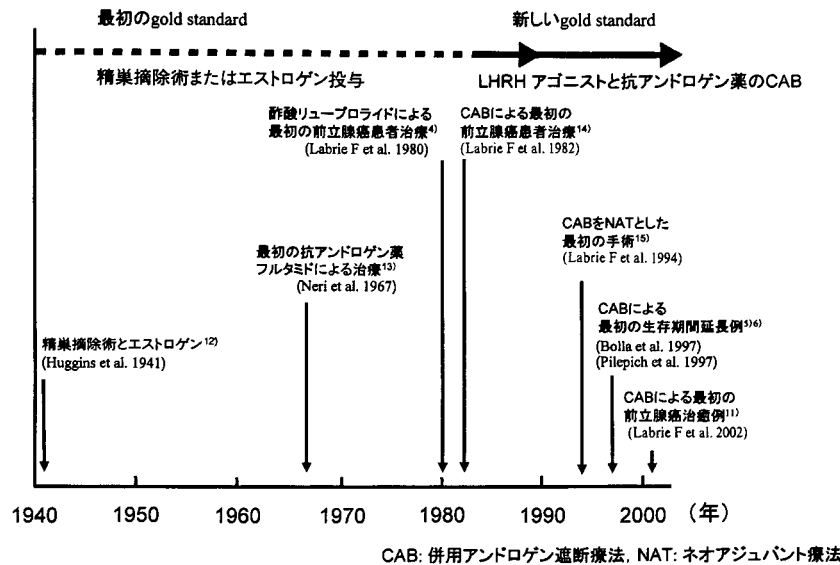


Fig. 3. Progression of treatment for prostate cancer.

前立腺癌治療の gold standard とされたが、現在はスクリーニング、手術、放射線療法、そしてホルモン療法による治療の時代に入っている (Fig. 3)。

討 議

赤座: 局所限局性癌に対するホルモン療法において、再燃についてはどのように考えていますか。

Labrie: 局所限局性癌患者で CAB 中に治療抵抗性が発現した例は経験していません。

赤座: CAB はどの時点まで継続されていますか。

Labrie: 骨転移例では MAP キナーゼ (mitogen-activated protein kinase) 系などの活性化が出現するため、癌の増殖が活性化され、1~2年のうちにアンドロゲン遮断を行っても癌の増殖を抑制することは困難になります。骨に転移するまでは CAB が有効だと考えています。

赤座: CAB により PSA 再燃がみられなかった患者は、治癒に至ったと考えられるのでしょうか。

Labrie: 私は治癒したと考えています。乳癌でも同様なのが認められています。アポトーシスとの関連性もあると思っています。

平尾: 私は、CAB を行った患者で、種々の理由で CAB 治療を中断したあとの血中テストステロンを測定したところ、6カ月程度の比較的短期間の CAB では患者の約80%は1年以内にテストステロン値の再上昇がみられましたが、6~8年間の CAB 後はテストステロン値の再上昇はほとんどないか、あってもきわめて遅いことがわかりました。長期間の CAB が有効だと考えていますが、CAB で前立腺癌が治癒したというには、CAB 中止後にテストステロンが正常値に戻っても PSA 値が上昇しないときに限定すべきであると考えています。

Labrie: テストステロン値の再上昇がみられない例も

あると思います。現在、術後再発例に対して単独でのアンドロゲン遮断療法および CAB を行っていますが、PSA 値の抑制に関して単独療法群と無治療群との間には42%程度の差しかないのに対し、CAB では PSA 値の上昇がみられた例はありませんでした。限局性前立腺癌はすべて CAB に反応するといっているでしょう。ただし、若年患者や、ホルモン療法で副作用のみられる患者は手術療法に切り替えるのも1つの策ではあると思います。

3. 臨床的 T1/T2 前立腺癌患者の治療オプション (分担: Soloway)

1) T1/T2 患者の治療と術後の再発予測

前立腺癌患者のなかで、日常診療上最も多いのは臓器限局性 (OC) 例である。臨床的 T1/T2 患者の治療選択肢は、観察療法 (watchful waiting)、根治的前立腺全摘除術、放射線療法、アンドロゲン遮断療法があり、治療方針の選択については事前に患者と十分話し合う必要がある。Carter らの報告によると、観察トリアージュ (観察療法の条件) は、Gleason stage 4 ないし 5 がみられず、PSA 値が低く、生検で1コア陽性などが基準であるが、適合する患者はかならずしも多くない¹⁶⁾。重要なことは、最低限の生検においても、前立腺内の腫瘍容量と種類が正確に同定できることである。

根治的前立腺全摘除術によりえられた検体の腫瘍容量により術後の再発を予測できると考えている。われわれは、病理組織学的検討により各切片上に指摘された腫瘍面積に基づいて肉眼的計測を行い、計1,114検体のうち計測基準に適合した692検体について、肉眼的癌組織比率 (visual estimate of percentage of carcinoma, VEPC) を低度 ($\leq 9\%$)、中等度 (9.1~

20%)、高度 (>20%) の3群に分け、12カ月以上追跡した結果、各群の PSA 非再燃患者比率はそれぞれ 94%, 82%, 67% で、多変量解析の結果、PSA 再燃と有意相関を示すのは年齢、PSA (≥ 10)、Gleason スコア (8~10)、被膜外浸潤、精嚢浸潤および VEPC 中 (2.1)/高 (2.7) のみであった。

2) 膀胱頸部に対する術中・術後管理

膀胱頸部における断端陽性 (PSM) は、再発との相関が高いとされているが、総体的 PSM 陽性率は 5~35% と高くない。また、患者の 95% は 1~2 個の PSM を有するにすぎず、膀胱頸部の PSM は稀である。したがって、膀胱頸部については頸部温存アプローチも考慮すべきである。われわれは、神経温存術は再発に悪影響を及ぼさないことを発表した¹⁷⁾、これは、その後の Mayo Clinic¹⁸⁾ および Ham-burg^{19,20)} の報告により支持されている。

精嚢切除の必要性について、われわれは必ずしも切除しなければならないわけではないと結論した。しかし、われわれの施設においても依然、正常な精嚢の切除が続けられており、手術方針そのものを変えていかなければならない。ミシガン大学の発表だが、性機能の回復と精嚢との関連性を調査し、神経温存術に加えて精嚢の温存により、患者は術前とほとんど変わらない性的能力を保てることがわかった²¹⁾

術後の治療を必要とする PSA 値の cut point は 0.4 ng/ml とされ、PSM を有する患者に PSA 0.2~0.4 ng/ml がみられた場合には種々の検討が要求されるが、一般に 0.6~1 ng/ml 上昇までは骨スキャン陽性例はみられないとされている。局所的再発例の PSA 値上昇は緩徐であり、精嚢浸潤がなく触知腫瘍がみられれば PSA 1~1.5 ng/ml に達する前にサルベージ照射を行う。局所再発の可能性が高い症例にはアジュバント放射線療法を行う。放射線療法を行う 4 週間前に一部の患者に精嚢摘除術を行い、長期間 (9.3 年間) の追跡により延命効果を確認した Gran-fors ら (1998) の報告⁷⁾ も興味をもてる。

ホルモン療法に関して、米国泌尿器学会は、早期のアンドロゲン遮断療法により前立腺癌による死亡率は減少すると結論している。実施に関しては、長所と短所をよく理解しておくことが必要である (Table 2)。

Table 2. Merits and demerits of hormone therapy

長所	短所
PSA 値低下 前立腺癌治療の自覚 画像診断的改善 疾患進行の遅延	女性化乳房 のぼせ 性欲喪失、勃起障害 骨粗鬆症 筋量喪失 体重増加 貧血 認知機能変調

放射線療法とアンドロゲン遮断療法の併用により、局所コントロールの改善、転移の抑制、無病生存期間の改善が実現できるとするエビデンスがえられていることは注目に値する。

4. 早期前立腺癌ホルモン療法の問題点と可能性 (分担：赤座)

1) ホルモン療法の問題点

アンドロゲンが存在しない環境では前立腺癌は発生しないという歴史的事実からも明らかなように、前立腺癌の治療はホルモン療法を抜きにして語ることはできない。

一方、現在のホルモン療法にはまだ多くの課題が残されていることも明らかであるが、ホルモン低感受性組織や自己分泌/傍分泌されたアンドロゲンへの対処や、残遺腫瘍も対象とした治療の問題を解決していかなければならない。20世紀前半に Huggins ははじめて前立腺癌のホルモン療法を提唱してノーベル賞を受賞したが、理想的なホルモン療法の確立が将来の受賞対象になる可能性さえある。

2) アンドロゲン遮断療法の普及とこれからの前立腺癌治療

2003年の AUA で発表された CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) などからみても明らかなように、米国における早期アンドロゲン遮断療法の普及度は年をおって確実に上昇している²²⁾。これを癌のリスク別にみると、この10年間に低リスク群では4.6%から14%に、中等度リスク群では9%から19%、そして高リスク群では32%から48%に、それぞれ上昇している。日本では、2001年に前立腺癌ホルモン療法の疫学調査 (Japan Study Group of Prostate Cancer, J-CaP) 研究会が設立され、年間4,000例以上がホルモン単独療法を受けていることが明らかとなった。

今後、局所前立腺癌においてホルモン単独療法のオプションが増えることも予想される。また、前立腺癌の治療の現場において泌尿器科医のみが関与するのではなく、放射線科治療医や臨床腫瘍医 (oncologist) が関与する機会が増加することが日本でも予想される。

そのような場合、それぞれの専門医が自分の得意な治療法を患者に呈示するのではなく、患者にとって最も適切な治療法を患者とともに論議して決定することが不可欠と考える。

文 献

- 1) 「前立腺癌の術前抗男性ホルモン療法に関する無作為試験」The prostate's cancer study group, Japan 投稿中

- 2) Akaza H, Homma Y, Okada K, et al.: A prospective and randomized study of primary hormonal therapy for patients with localized or locally advanced prostate cancer unsuitable for radical prostatectomy: results of the 5-year follow-up. *BJU Int* **91**: 33-36, 2003
- 3) Jemal A, Murray T, Samuels A, et al.: Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* **53**: 5-26, 2003
- 4) Belanger A, Labrie F, Lemay A, et al.: Inhibitory effects of a single intranasal administration of [D-Ser(TBU)6, des-Gly-NH210]LHRH ethylamide, a potent LHRH agonist, on serum steroid levels in normal adult men. *J Steroid Biochem* **13**: 123-126, 1980
- 5) Bolla M: Combination of radiotherapy and hormonotherapy in locally advanced cancers of the prostate. *Cancer Radiother* **1**: 439-442, 1997
- 6) Lawton CA, Winter K, Byhardt R, et al.: Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **38**: 931-939, 1997
- 7) Granfors T, Modig H, Damber JE, et al.: Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* **6**: 2030-2034, 1998
- 8) Messing EM, Manola J, Sarosdy H, et al.: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* **24**: 1781-1788, 1999
- 9) Labrie F, Candas B, Dupont A, et al.: Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Québec prospective randomized controlled trial. *Prostate* **38**: 83-91, 1999
- 10) See WA, Wirth MP, McLeod DG, et al.: Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol* **168**: 429-435, 2002
- 11) Labrie F, Candas B, Gomez JL, et al.: Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology* **60**: 115-119, 2002
- 12) Huggins C and Hodges CV: Studies of prostate cancer 1. effect of castration, oestrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293-397, 1941
- 13) Neri RO, Monahan MD, Meyer JG, et al.: Biological studies on an anti-androgen (SH714). *Eur J Pharmacol* **1**: 438-444, 1967
- 14) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* **5**: 267-275, 1982
- 15) Labrie F, Koutsilieris M, Dupont A, et al.: Stratification of stage D2 prostate cancer patients by a disease aggressiveness score and its use in evaluating disease response and outcome to combination hormonal treatment (GnRH-A plus flutamide). *Anticancer Res* **14**: 627-634, 1994
- 16) Carter HB, Walsh PC, Landis P, et al.: Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* **167**: 1231-1234, 2002
- 17) Braslis KG, Petsch M, Lim A, et al.: Bladder neck preservation following radical prostatectomy: continence and margins. *Eur Urol* **28**: 202-208, 1995
- 18) Ward JF, Blute ML, Bergstralh EJ, et al.: The impact of nerve sparing versus wide local excision on margin positive rates during radical prostatectomy. *AUA Update Series 2003 Abstract #693*
- 19) Haese A, Epstein JI, Huland H, et al.: Validation of a biopsy-based pathological algorithm to predict lymph node metastases in clinically localized prostate cancer (PCA): impact on changing treatment modalities. *AUA Update Series 2003 Abstract #1129*
- 20) Leissner J, Ghoneim M, Abol-Enein M, et al.: Results of extended lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: The Bladder Cancer Study Group. *AUA Update Series 2003 Abstract #1302*
- 21) Tewari A, Dasari R, Hasan M, et al.: Sexual function following robotic prostatectomy: a study using expanded prostate cancer index composite (EPIC) quality of life instrument. *AUA Update Series 2003 Abstract #1615*
- 22) Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, et al.: National practice patterns and time trends in primary and neoadjuvant androgen ablation for prostate cancer: data from CaPSURE. *AUA Update Series 2003 Abstract #50*

(Received on October 3, 2003)

(Accepted on November 25, 2003)

(迅速掲載)